2.

ÜBER
GLYCOGEN- UND FETTHALTIGE ENDOTHELIOME DER KNOCHEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGLICH BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

VORGELEGT VON

JOSEPH MINKEL

AUS MAYEN.

WÜRZBURG.

FELIX FREUDENBERGER.

1904.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Geheimrat Prof. Dr. E. v. Rindfleisch.**

MEINEN LIEBEN ELTERN!

Unter Endotheliomen verstehen wir Geschwülste, die ihren Ausgang nehmen „von jenen charakteristischen Zellelementen, Endothelien, die als ein Mosaik aus glatten, häutchenartigen Gebilden alle Blut- und Lymphräume auskleiden.“ (Borst). Hiermit begeben wir uns auf ein Gebiet, das seit 30 bis 40 Jahren der Tummelplatz vieler Spekulationen war, und auf dem noch heute ein lebhafter Meinungsaustausch stattfindet. „Die Vielgestaltigkeit der Endotheliomgruppe, — sagt Borst in seiner „Lehre von den Geschwülsten“ — die zum grossen Teil in der Variabilität der endothelialen Geschwulstzelle und deren Fähigheit zu weitgehender Metamorphose sowohl nach dem epithelialen als nach dem bindegewebigen Typus hin begründet liegt, zum Teil sich aber aus Verschiedenheiten erklärt, welche der jeweilige Mutterboden der Endotheliome bedingt, diese Vielgestaltigkeit war die Ursache zu einer höchst mannigfaltigen Deutung nnd Namengebung.“

Bevor ich auf die ausserordentlich interessante Geschichte dieser Streitfrage eingehe, um dann zu einer Stellungnahme auf Grund der heutigen Anschauungen unserer hervorragendsten Forscher zu gelangen, sei es mir gestattet, kurz die Morphologie, Biologie und Genese der Endothelien zu streifen. Denn auf diesen Boden hat Virchow die patologische Anatomie gestellt, indem er immer wieder betonte, dass weder die gröbere noch die feinere Form für die Unterscheidung der Geschwülste allein entscheidend ist, sondern dass vor allem der Ort der Entstehung und der Mutterboden des Gewächses beobachtet werden muss. Erst wenn es uns gelingt, die Endothelien als eine morphologisch und biologisch zusammengehörige Zellart gut zu umgrenzen und gegenüber anderen Zellarten

scharf zu charakterisieren, werden wir die Berechtigung für uns in Anspruch nehmen dürfen, die vom Endothel ausgehenden Geschwülste als eine selbstständige onkologische Gruppe auszuscheiden. Der Name Endothel wurde von His im Jahre 1865 erfunden. Er bezeichnete als Endothelien die platten Zellen, welche die Hornhaut, die innere Oberfläche der Blut- und Lymphgefässe, der serösen Säcke und Gelenkhöhlen überziehen und stellte sie, indem er sie vom Keimblatt des Bindegewebes — Parablast — ableitete, in scharfem Gegensatz zu den Epithelien, welche aus den Ekto- bezw. aus dem Entoderm entstehen. Die modernen Anatomen machen nicht mehr diesen genetischen Unterschied, — lassen den Namen Endothel überhaupt fallen und bezeichnen einfach morphologisch mit dem Namen Epithel nicht eine bestimmte Zellsorte, sondern eine bestimmte Situation irgend welcher beliebiger Zellen. Dieses für die normale Anatomie vereinfachende und praktische Verfahren würde in der Pathologie nur Verwirrung und Missverständnisse nach sich ziehen. Zwar rechtfertigt die Tatsache, dass die entwickelungsgeschichtliche Bedeutung der Endothelien noch nicht vollkommen klar gelegt ist, den Standpunkt der Anatomen, sich mit der morphologischen Definition zu begnügen. Und Ribbert hat diesem Standpunkte auch Rechnung getragen, als er durch eine rein morphologsiche Definition Epithel und Endothel schied. Er bezeichnet als Endothelien „einschichtige, zu dünnen Häutchen abgeplattete Zellenlagen“ und rechnet dazu die auskleidenden Zellen der serösen Höhlen, der Blut- und Lymphgefässe und der Spalten des Bindegewebes.

Auch eine biologische Gemeinsamkeit ist festgestellt worden. „Heidenhain war der erste, der zunächt den Endothelien der Blutgefässe eine mehr aktive Rolle bei der Lymphbildung zusprach, indem er eine Art von secernierender Tätigkeit der Endothelzellen annahm; die durch die Blutgefässwände aus dem Blut in die Gewebe dringende Flüssigkeit sollte durch diese Tätigkeit bestimmte Modifikationen erleiden.“ (Borst).

Durch ihre funktionelle Bestimmung erscheinen die Endothelien also einerseits den übrigen Zellen der Bindesubstanz, insbesondere den eigentlichen Bindegewebszellen, in sehr ausgesprochener Weise gegenübergestellt, anderseits aber den echten Epithelien genähert. Diese Zwischenstellung ist äusserst interessant und für die Beurteilung aller pathologischen Vorgänge an den Endothelien überaus wichtig; sie erklärt sich aus der besonderen Differenzierung der endothelialen Elemente, die einerseits als enge Zugehörige zum Bindegewebe mit ihren basalen Flächen innige Verbindungen mit der fibrillären Substanz eingehen, anderseits mit ihren freien Oberflächen das Bindegewebe gegen die Blut- und Lymphräume epithelartig begrenzen.

Am meisten gehen die Meinungen auseinander inbetreff der genetischen Beziehungen der Endothelien. Allgemein fast anerkannt ist das mittlere Keimblatt als die Ursprungsstätte der endothelialen Zellen. Dieser mesenchymale Ursprung wird für die Deckzellen der serösen Häute von anderen Autoren wieder geleugnet. Einzelne proklamieren sogar für das ganze Endothel direkte Ableitung von einem epithelialen Keimblatt. So hat Klein aus solchen entwicklungsgeschichtlichen Gründen gegen einen prinzipiellen Gegensatz zwischen Endotheliom und Carcinom Einspruch erhoben, indem er auch darauf hinwies, dass morphologisch kein durchgreifender Unterschied zwischen Endothel und Epithel vorhanden sei. Es würde uns zu weit führen, und den Rahmen dieser Abhandlung überschreiten, wollten wir uns noch die ganze Litteratur dieses Streites und alle Gründe für und wider vergegenwärtigen, zumal diese Diskussionen, wie Borst ganz richtig bemerkt, zum Teil sehr unfruchtbar sind. „Denn es hat für die Beurteilung pathologischer Vorgänge häufig nur einen sehr bedingten Wert, den einzelnen Zellen in ihre entwicklungsgeschichtliche Vorzeit nachzugehen, — den Pathologen kommt es zumeist darauf an, festzustellen, wie sich die verschiedenen Zellformen in ihrem ausdifferenzierten, fertigen Zustande unter den verschiedenen krankhaften Verhältnissen

benehmen. Schliesslich stammen ja alle Zellen des Körpers in letzter Linie von einer epithelialen Zelle — der Eizelle — ab, und man kommt zu den eigentümlichsten Konsequenzen bei dieser ins extreme getriebenen embryogenetischen Betrachtungsweise patologischer Zustände an Zellen, und Zellverbänden im postembryonalen Organismus." (Borst). „Wenn selbst die interfascikulären Endothelien", so führt J. Volkmann aus, „in der allerersten Anlage nicht bindegewebiger sondern entodermaler Natur wären, so machen sie doch eine ganz andere Differenzierung durch als echte Epithelien, dass wir, wenn es sich um den fertigen Organismus handelt, beide Zellarten als etwas Verschiedenes ansehen müssen, und dieser Umstand allein würde genügen, um das Zusammenwerfen der pathologischen Produkte beider zu verbieten." Nach dem was bisher über die Endothelien gesagt wurde, ist es erklärlich und leicht zu begreifen, dass die Tumoren, die von ihnen ausgehen, bald wie Fibrome bald sarkomähnlich erscheinen, bald von drüsigem bezw. carcinomatösem Aussehen sind, also an die Bilder echt epithelialer Gewächse erinnern. Die manigfachen Formen, in denen die Geschwülste sich in ihrer vollen Entwicklung zeigen, während der Ort ihrer Entstehung immer derselbe ist, die vielfachen Mischformen und Uebergänge, die häufigen Umwandlungen innerhalb unserer Tumoren erschweren vor allem die Untersuchung und lassen dann auch die Unsicherheit und das Schwanken in der Auffassung erklärlich erscheinen. Die Mannigfaltigkeit in der Deutung der Tumoren führte zu einer eben so grossen in ihrer Bezeichnung. In der Tat hat keine Geschwulst so viele Titulaturen aufzuweisen, in welchen sich auch deutlich die Geschichte derselben ausspricht. Epitheliom, Endothelkrebs, Sarkoma endotheliale, Endothelsarkom, Bindegewebskrebs, Carcinoma sarcomatosum, Alveolärsarkom, Sarcoma plexiforme, Angiosarkom, Lymphangitis carcinomatosa u. s. w.

Unter diesen Namen sind einzelne, wie Endothelcarcinom, die in höchst unzweckmässiger Weise die morphologische Ähnlichkeit zwischen Carcinom und einzelnen

Endotheliomen ausdrücken sollen. Ackermann geisselt mit Recht in seiner Arbeit „Die Histogenese und Histologie der Sarkome“, indem er für den bindegewebigen Ursprung der Endotheliome eintritt, jene Bezeichnung, indem er sagt, Endothelcarcinom bedeute soviel wie Carcinome, die keine Carcinome sind. Golgi erfand im Jahre 1869 den Namen Endotheliom, und dieser hat sich bis heute die grösste Verbreitung errungen. Ihn bezeichnet auch J. Volkmann, welcher die bedeutendste Arbeit der letzten Jahre, die als grundlegend in der Endotheliomfrage bezeichnet werden muss, herausgegeben hat, als den vorläufig besten, indem er die nicht ganz unberechtigte Bezeichnung Angiosarcom als nicht umfassend bekämpfte. Er gesteht jedoch zu, dass dieser Name leider ein sehr allgemeiner Ausdruck sei. Später verteidigt er ihn nochmals gegenüber Vorschlägen von Hansemann. In der allerneuesten Zeit stellte sich auch Borst in seiner „Lehre von den Geschwülsten“ auf den Standpunkt J. Volkmanns und wendet den Namen Endotheliom ausschliesslich an, „gleichviel, ob eine zu beobachtende endotheliale Geschwulst in ihrem Habitus sich den Krebsen oder Adenomen, den Fibromen oder den Sarkomen nähert; solche Annäherungen können in der Diagnose durch geeignete Epitheta angedeutet werden, z. B. Endothelioma alveolare, tubulare, plexiforme, diffusum, proliferans u. s. w.“ Wir haben bisher gesehen, dass die Endothelien — wenn sie auch genetisch nicht gleichwertig sind, ein Schicksal, das sie mit dem Epithel teilen, — eine morphologisch wie funktionell gut charakterisierte Zellart darstellen, die zwar als Bindegewebszellen aufzufassen ist, aber als besonders modificierte und infolge ihrer Lage „am Ufer plasmatischer Ströme in eigentümlicher Weise gegenüber den übrigen Elementen der Bindesubstanz ausdifferenzierte Gattung. Wir können ferner schliessen, wie grosse Schwierigkeiten die Differenzialdiagnose sowohl den gewöhnlichen Sarkomen gegenüber als auch nach der Seite der Carcinome machen muss. Es wird also jetzt unsere Aufgabe sein, den Bau der Geschwülste kennen zu lernen,

sowie typische allen Formen zukommende Eigenschaften und Erscheinungen besonders zu betonen; kurz gesagt: „Wann stellt man die Diagnose Endotheliom?"

Die Endotheliome kann man nach dem früher Gesagten in zwei Gruppen einteilen. Die erste würde jene Fälle enthalten, die von den Endothelien der Blutgefässe ausgehen, die sog. Haemangioendotheliome, die zweite Gruppe, die der Lymphangioendotheliome umfasst die von den Lymphgefässen und den mit ihnen im engsten Zusammenhange stehenden Saftkanälchen ausgehenden Geschwülste. Bevor wir jedoch das diese beiden Unterarten Trennende schildern, wollen wir das beiden Gemeinsame hervorheben.

Der heutige Standpunkt wohl der meisten Autoren in dieser viel umstrittenen Geschwulstfrage ist wohl recht klar in jener Definition zusammen gefasst, welche Ribbert in seiner pathologihchen Histologie" über Endotheliom giebt.

„Die endothelialen Geschwülste", sagt Ribbert, „sind dadurch charakterisiert, dass ihre Entstehung sich in erster Linie auf eine Wucherung von Endothelien, d. h. den zu dünnen Platten umgewandelten Zellen zurückführen lässt, welche die Spalträume unseres Körpers, die grossen serösen Höhlen sowohl wie die Blut- und Lymphgefässe und die Saftspalten des Bindegewebes auskleiden.

Sie besitzen die Fähigkeit, unter pathologischen Verhältnissen zu epithelähnlichen, runden, kubischen Zellen anzuschwellen und so eventuell die Räume auszufüllen. Durch ihre Vergrösserung und Wucherung entstehen, wenn es sich um Lymphgefässe handelt, anastomosierende, cylindrische, oft hohle, an den Knotenpunkten aufgetriebene, oder wenn die Saftspalten in Betracht kommen, unregelmässig geformte netzförmige Züge von Zellen, die aber nur in den Schnitten als strangförmige Gebilde entgegentreten, in Wirklichkeit aber die Anordnung der ausgedehnt anastomosierenden Gewebsspalten zeigen, also keine cylindrische Gestalt haben können. In diesem Aufbau kann ein differential-diagnostisches Merkmal gegenüber dem Carcinom gegeben sein, in welchem die Epithelien vorwiegend in geschlossenen Lymphbahnen,

also in Gestalt walzenförmiger, netzartig zusammenhängender Züge wachsen; aber da sie einerseits auch in den Gewebsspalten wuchern können, und da anderseits das Lymphgefässendotheliom ebenfals strangförmig angeordnet ist, so ist die Grenze beider Geschwulstarten nicht immer streng zu ziehen. Man ist gewohnt, ein Endotheliom, wenn es im übrigen carcinomatösen Bau zeigt, da anzunehmen, wo ein epitheliales Organ als Ausgangspunkt der Geschwulst fehlt. Doch ist zu beachten, dass durch entwicklungsgeschichtliche Abschnürungsprozesse Epithel auch an Stellen gelangen kann, wo es sich in der Norm nicht findet; z. B. Plattenepithel in der Tiefe der Halsweichteile als Reste der Kiemenfurchen, Pankreasabschnitte in der Wand des Duodenums und Magens. Es ist also durchaus wahrscheinlich, dass manches von dem, was man als Endotheliom aufzufassen pflegt, in Wirklichkeit epithelialer Natur ist. Wenn es sich freilich um eine ausschliessliche Saftspaltenwucherung handelt, ist die Verwechselung weniger leicht möglich. Nur ist es im Schnitte nicht immer leicht zu entscheiden, ob es sich um Durchschnitte durch Spaltausfüllungen oder um cylindrische Zellstränge handelt. Im ersteren Falle müssten runde Querschnitte der Zellmassen fehlen, die bei Lympfgefässwucherungen charakteristisch sind."

Diese Definition enthält, eben ihrem Charakter als Definition entsprechend, nur diejenigen Punkte, welche für alle Endotheliome passen. Nach dieser Definition wäre eine Diagnose unserer Geschwülste fast immer sehr schwierig. Das ist nun nicht der Fall, denn es treten bei ihnen im allgemeinen gewisse typische sekundäre Veränderungen, Degenerationen und andere Erscheinungen auf, welche die Diagnose erleichtern. Von diesen sekundären Veränderungen sind hier in erster Linie der schlauchdrüsenähnliche Bau der Geschwulstzellen und der sarkomatöse Charakter des Stromas zu nennen. Wenn ich mich in der folgenden Schilderung hauptsächlich auf Volkmann berufe, so geschieht dieses deshalb, weil dieser Autor jene Verhältnisse am genauesten studiert und am ausführlichsten beschrieben hat. Der Ent-

stehung der Zellzapfen in endothelialen Geschwülsten wurde schon in der angeführten Ribbert'schen Definition genügend gedacht. Die epithelialen Zellen dieser Zapfen haben nun nach Volkmann in den meisten Endothelionsarten eine grosse Neigung, sich in Schichtungskugeln zwiebelschalenförmig zusammenzulegen und im Innern hyalin zu degenerieren, sodass scheinbar echte Cancroidperlen daraus resultieren. Dieser Vorgang ist manchmal so häufig, dass das ganze Bild davon beherscht wird; doch gibt es auch viele Endotheliome, in denen es überhaupt nicht zur Bildung von Schichtungskugeln kommt. „Es scheint", sagt Volkmann, „als ob sie in denjenigen Endotheliomen nicht vorkämen, die mehr in Schlauchform als in Strangform wuchern, so z. B. in gewissen Knochen und Parotis-tumoren.

Die Bildung der Schichtungskugeln ist immer schon der Ausdruck einer Degeneration oder wenigstens einer Unterernährung. Dafür spricht schon die regelmässige Degeneration im Centrum derselben verbunden mit häufiger Kalkablagerung.

Eine zweite Degenerationsform besteht in der hyalinen oder kolloiden Metamorphose der Zellen. Nach Volkmann sieht man bei Beginn der Entartung den blassen Kern zur Seite gedrängt liegen, bis er ganz verschwindet. Die hyalinen Massen sind zuweilen später statt glänzend körnig beschaffen. Die durch solche hyaline Kugeln auseinandergedrängten Zellen ordnen sich in bemerkenswerter Weise nach Art eines Drüsenepithels im Kreise, werden kubisch und oft sogar cylindrisch. Nach innen zu bildet sich eine saumartig völlig glatte Abgrenzung und zwischen dieser Oberfläche und dem hyalinen Inhalt an gehärteten Objekten ein Spaltraum. Wie man sieht, kann durch diesen Prozess ein vollkommen drüsenähnlicher Bau erzeugt werden, woraus ja auch so oft mit Unrecht auf die epitheliale Natur dieser Geschwülste geschlossen wurde.

Aehnlich dieser hyalinen Degeneration und ebenso als ein Produkt der Zelldegeneration anzusehen ist die Bildung von Schleimcysten. Dieselbe beruht auf einer Art

sekretorischer Tätigkeit der Geschwulstzellen, die wiederum vielfach an die Drüsenepithelien, deren Absonderung nämlich erinnert. Volkmann beschreibt den Vorgang folgendermassen: „Meist in dickeren Stellen der Zellstränge, doch zuweilen auch schon in ganz schmalen Zellbalken begegnet man einzelnen Zellen, welche einen klaren, scharf umschriebenen, hellen Tropfen enthalten, der bei seiner Vergrösserung den Kern an die Peripherie drückt. Schliesslich platzt die Zelle, und der Tropfen tritt zwischen die benachbarten Zellen aus. Dabei bleibt, wie es scheint, meistens der Kern der alten Zelle mit dem Protoplasmarest erhalten, wenigstens überlebt er das Austreten des Tropfens. Dieser färbt sich nun wie echter Schleim, nimmt kugelrunde Form an und hat grosse Neigung, mit anderen Schleimtropfen gleicher Entstehung zusammenzufliessen“. Die Zellstränge, in denen die Ausscheidung der Schleimtropfen in einer Reihe vor sich geht werden hierdurch eigentümlich perlschnurartig oder wie ein Rosenkranz aufgetrieben. Durch die kugelschalenförmige Herumlagerung der umliegenden, zum Teil gleichfalls secernierenden Zellen bilden sich kleine abgeschlossene Cysten, welche, wenn sie grösser werden, ihre runde Form verlieren und sich den umgebenden festen Bindegewebssträngen in ihrer Gestalt anpassen. Wir wollen noch kurz auf die Entstehung des für unsere Geschwülste so charakteristischen, keiner anderen bindegewebigen Geschwulst eigenen schlauchdrüsenförmigen Bau eingehen, den wir oben schon kurz erwähnt haben. Dies geschieht nach Volkmann durch eine Umwandlung der soliden Zellzapfen auf zweierlei Weise: Entweder tritt sogleich mit der Endothelwucherung oder sogar schon vor derselben eine Lymphstauung in der betreffenden Saftspalte ein, durch welche die auf beiden Seiten wuchernden Zellreifen von vornherein auseinander gedrängt werden. Die Zellprolieferation erzeugt dann einen ein- oder mehrschichtigen Belag von kubischen oder cylindrischen Zellen, welcher allseitig den dilatierten Spaltraum auskleidet, und in dem cylindrischen Hohlraum sieht man geronnene Lymphe mit

einzelnen abgestossenen Endothelien und manchmal einzelnen Wanderzellen.

Eine andere Art von hohlen Schläuchen wird so gebildet, dass ohne gleichzeitige Lymphstauung in schon grösseren soliden Zellsträngen die zelligen Elemente sich ohne ersichtliche Ursache radiär um den Querschnitt ordnen und in der Mitte auseinander weichen. Meist nehmen dabei die Zellen schöne Cylinderform an; eine gleichzeitige Dilatation des Spaltraumes durch Lymphe existiert hier nicht; wohl aber werden nachträglich zuweilen hyaline Produkte in den feinen Hohlraum ausgeschieden, die in der Regel nicht konfluieren sondern ballenartig liegen bleiben. Auf dem Längsschnitt erinnert das Bild ausserordentlich an ein Adenoma destruens des Rectums". Die drüsenartigen Schläuche können sehr lang werden, doch finden sich immer Uebergänge zu den soliden Zellsträngen. Von den epithelialen Drüsenschläuchen unterscheiden sie sich durch das Fehlen auch jeder Andeutung einer Membrana propria. Ausserdem sind die Zellen nicht scharf von dem umgebenden Bindegewebe geschieden sondern hängen innig mit ihm zusammen, weshalb sie sich auch nicht bei der Härtung retrahieren. Solche Zellschläuche treten mit Vorliebe in schon verändertem Bindegewebe auf, dessen Typus sich dem des myxomatösen oder indifferent spindelzelligen nähert: „Aus spindelzellig verändertem Knochenmark scheinen sie sich mit Vorliebe zu entwickeln. Schichtungskugeln finden sich in diesen Schläuchen nicht." Solche Geschwülste kommen hauptsächlich in den Knochen vor, wo sie lange als primäre Knochenkarzinome angesehen wurden. Aus diesem Grunde habe ich mich auch etwas eingehender mit dieser Degenerationsform beschäftigt, weil ich damit überlenken wollte zu der Beschreibung der den Knochenendotheliomen besonderen Eigentümlichkeiten. Es könnte nämlich den Anschein erwecken, als sei ich vom Tema abgeschweift. Aber ich konnte meine Ausführungen bis jetzt so allgemein halten, da ein prinzipiell histologischer Unterschied zwischen den Knochen- und Weichteilendo-

theliomen nicht besteht. Bevor ich mich aber speziell mit den Knochenendotheliomen beschäftige, will ich noch einige kurze Bemerkungen allgemeiner Natur machen. Das bindegewebige Stützgerüst, in das die Zellbalken eingebettet sind, hat in den meisten Fällen den Charakter des einfachen Stroma fibrillären Bindegewebes eingebüsst und ist myxomatös, knorplich, oder sarkomatös umgewandelt und schleimig oder hyalin degeneriert. Auch quantitativ kommen die grössten Verschiedenheiten vor, indem das Grundgewebe die endothelialen Zellmassen weit überwiegen kann oder ganz gegen dieselben zurücktreten kann. Auf diese Weise kann natürlich der Charakter der Geschwulst so wesentlich beeinflusst werden, dass genetisch gleichwertige Neubildungen oft gar keine äussere Aehnlichkeit miteinander haben. Selten ist die Verkalkung und noch viel seltener die Verknöcherung des Bindegewebes.

Auf die Einteilung unserer Tumoren in Lymphangio- und Haemaugioendotheliome und deren Unterscheidung werde ich bei Besprechung der Knochenendotheliome zurückkommen. Von den letzteren, den Haemaugioendotheliomen, möchte ich nur kurz bemerken, dass sie sehr häufig einen sarkomähnlichen Bau haben, da das bindegewebige Stützgerüst, bezw. Zwischengewebe oft verschwindend spärlich ist, sodass man zunächst nichts als dichtgedrängte quer- und längsgeschnittene Cylinder erkennt. Auf derartige Tumoren hatte auch Waldeyer den Namen Angiosarcom gemünzt. Aber durchaus nicht alle Haemangioendotheliome sind von sarkomatöser Beschaffenheit, sondern wir treffen unter ihnen ebenso oft den tubulären und alveolären Typus, der sie den Adenomen und Carcinomen so ähnlich macht. Viele Haemangioendotheliome der Knochen z. B. sind früher als primäre epitheliale Geschwülste (Krebse) dieser Regionen aufgefasst worden.

Im Folgendem will ich mich nun mit den Endotheliomen der K n o c h e n im besonderen befassen. Die Darstellung derselben in den Lehrbüchern der Pathologie ist meist recht kurz gehalten und basiert auf einem nur sehr kleinen

Material. Ziemlich ausführlich äussert sich Klebs über das Thema. Er unterecheidet periostale und centrale Endotheliome der Knochen. Die periostalen Formen kommen vorwiegend an Unter- und Oberkiefer vor und gleichen den meistens als Cylindrome bezeichneten interfasciculären und Lymphgefässendotheliomen mit sehr hochgradiger hyaliner Degeneration. Die centralen Knochenendotheliome sind vielgestaltiger in ihrer Sruktur. Volkmann spricht nur von letzteren, da es bei den periostalen Formen oft sehr zweifelhatt sei, ob es sich wirklich um eine periostale und nicht vielmehr um eine vom Periost unabhängige submuiköse Neubildung handle. Er beschreibt im Ganzen 14 Fälle; von diesen kommen acht auf Röhrenknochen, — Ulna 1, Femur 2, Tibia 2, Humerus 3, — und sechs auf platte und spongiöse Knochen, — platte Schädelknochen 3, Brustbein 1, Darmbein 1, Wirbelkörper 1. — Auf Lymphspaltenendothelwucherung sind zurückzuführen: 4, (Lücke, Driessen, Engelmann, v. Lukowicz); auf Blutkapillarendothel- und periostale Wucherung: 7, (Kocher, Kolaczek, Hildebrand, Zahn, derselbe, Jaffé, Billroth); auf Saftspalten- und Blutkapillarendothel: 2, (Schwenninger und J. Volkmann); unsicher ist: 1, (Sudhoff)". Meist handele es sich um grosse, weiche, sehr blutreiche und oft pulsierende Tumoren, die gegen die Umgebung scharf abgegrenzt waren und manchmal eine teilweise Knochenschale hatten. Einige ältere Fälle waren zu den Knochenaneurysmen gerechnet worden. Alle bestehen aus tubulär und alveolär angeordneten Schläuchen und Strängen epithelähnlicher, oft cylindrischer Zellen, die sehr oft schleimig und hyalin degenerieren oder Schleim und Hyalin durch einen Sekretionsprozess ausscheiden. Zwei Fälle waren rein alveolär gebaut". Die gleichen Verschiedenheiten des Baues finden sich bei Knochen- und Weichteilendotheliomen, sodass von einem principiellen Unterschiede keine Rede sein kann. Nur fehlen bei den Knochenendotheliomen die Geschwülste von gemischtem Charakter. So ist Knorpelbeimengung nach J. Volkmann noch in keinem centralen

Knochenendotheliom gefunden worden. Die Tumoren bilden ein buntes Bild, so dass es schwer fällt, sie in ein Schema zu bringen. Je nachdem der tubuläre oder alveoläre Bau vorwiegt, die schon oben erwähnte hier mit Vorliebe auftretende hyaline oder schleimige Degeneration mehr oder weniger weit vorgeschritten ist, ist die Mannigfaltigkeit der Erscheinung eine grosse. Aber gerade sie ist auch sehr charakteristisch für die Endotheliome und die Ursache für die verschiedenartigen, oft recht wunderlichen Bezeichnungen, die die Geschwülste von den Autoren erhielten. „Während Kocher", sagt Hildebrand in seiner Arbeit über das tubuläre Angiosarcom oder Endotheliom des Knochens, „homogene Cylinder mit ganz feiner centraler dunkler Partie beobachtete, die zum Teil direkt in Blutgefässe übergingen, und an anderen Stellen homogene Scheiden um deutliche Blutgefässe herum sah, welch' letztere von spärlichen, ovalen und spindeligen Zellen durchsetzt waren, fanden sich in dem Lücke'schen Falle Haufen von Zellen, die von einer hyalinen Membran eingeschlossen waren, oder Körper, die aus einer Randschicht von Zellen mit einem central gelegenen hyalinen Körper bestanden und fast das Bild einer kolloid entarteten Schilddrüse darboten".

Makroskopisch und klinisch dagegen bieten sie mancherlei Gemeinschaftliches. In allen Fällen sind es grössere Tumoren, die sich im Innern des Knochens entwickelt und denselben in ausgedehnter Weise zerstört haben, zum Teil so weit, dass er total verschwunden ist; im letzteren Falle ist der Tumor direkt von den atrophischen Muskeln bedeckt, oder er ist, wie schon früher erwähnt, noch von dünnen, vom Periost neugebildeten Knochenschalen umgeben. Die Tumoren sind meist nicht solid, sondern sie bergen in ihrem Innern grössere oder kleinere Höhlen; in manchen ist überhaupt von solider Geschwulst nur noch eine schmale Wand vorhanden, die einen grösseren Hohlraum umschliesst, und diese sind mit blutig faserigen Massen gefüllt, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung nicht als Blut erweisen, sondern als Blut sowohl wie auch sehr gefässreiche

Geschwulstteile. Die Entwicklung der Tumoren geht ziemlich rasch vor sich, ein Umstand, der beweist, wie rasch diese Geschwülste im stande sind, die Knochensubstanz zu vernichten, was ja bei ihrem Gefässreichtum nicht zu verwundern ist. Aus letzterem Grunde ist es auch leicht verständlich, wenn diese Tumoren das Symptom der Pulsation häufig darbieten und dadurch oft mit Knochenaneurysmen verwechselt wurden. Endlich will ich noch ein interessantes klinisches Bild erwähnen, das unsere Tumoren in einem Falle von Sternberg (mitgeteilt im Centralblatte für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie Jahrgang 1901) boten. Es bestand nämlich in diesem Falle von „multiplen“ Knochenendotheliom klinisch und anatomisch das Bild der perniciösen Anaemie“ — blassgelbliches Colorit der Haut, wässerige Beschaffenheit des Blutes, starke Fettdegeneration des Herzens, Vergrösserung der Milz und Atrophie der Magenschleimhaut“. — „Es muss aber“, sagt Dr. Karl Sternberg, „als fraglich bezeichnet werden, ob man es hier mit einer primären, essentiellen, perniciösen Anaemie im Sinne der Autoren zu thun hat, oder ob nicht vielmehr die Knochenerkrankung als Ursache der schweren Anaemie angesprochen werden darf. Bei der Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung wäre diese Annahme wohl gerechtfertigt. Allerdings würde man im Sinne der Mehrzahl der Autoren, so vor allem im Sinne Ehrlichs und Lazarus, die ihre diesbezügliche Auffassung erst neuerdings in einer Monographie ausgesprochen haben, den Fall auch dann der progressiven, permiciösen Anaemie zuzuzählen haben, wenn auch zugegeben wird, dass die Erkrankung des Knochenmarkes die Ursache der Anaemie gewesen ist, vorausgesetzt, dass der Blutbefund die typischen Merkmale aufweist“.

Bevor ich kurz auf die Besprechung der Prognose komme, um dann die Beschreibung meines Falles anzuknüpfen, will ich kurz noch einige Eigentümlichkeiten dieser Knochentumoren erwähnen, die zwar auch in Weichteilendotheliomen vorkommen, aber hier besondors häufig sind, und deren

Besprechung deshalb an dieser Stelle angebracht ist. Ich meine den Glycogen- und Fettgehalt unserer Tumoren. Marchand hatte zuerst und nach ihm in neuerer Zeit Driessen auf die Tatsache aufmerksam gemacht, dass in endothelialen Tumoren häufig grosse Mengen von Glykogen gefunden werden. J. Volkmann hat diese Tatsache in der von Driessen geschilderten Art des Befundes bestätigt. Wir wollen ihn selbst darüber hören: „Auch ich habe Glykogen nur in den Zellen nicht im Bindegewebe gesehen, und in den Zellen bildete es die bekannten mit Jod dunkelbraun gefärbten Tropfen, Schollen und Körner von sehr verschiedener Grösse. Oft wird durch massenhafte Glykogenablagerung die Gestalt der Zellen ganz ververändert; sie werden in grosse, runde Kugeln umgewandelt, in denen der Kern bei seite gedrängt ist.“ Uebrigens ist das Glykogen zuweilen sehr ungleichmässig verteilt, so dass einzelne Partien einer Geschwulst es massenhaft enthalten können, während andere Stellen ganz frei davon sind. Es bleibt nun noch der Fettgehalt; und hier handelt es sich hauptsächlich um die Frage, haben wir es in solchen Fällen mit einer Fettdegeneration oder mit einer Fettinfiltration zu tun. Ersteres wird von Ritter in seiner Arbeit über den Fettgehalt in den Endotheliomen des Knochens (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 50) entschieden verneint. Ueberhaupt steht Ritter auf dem Standpunkte, dass die Herkunft des Fettgehaltes in den einzelnen Geschwülsten noch lange nicht aufgeklärt sei. Ohne die fettige Degeneration in Geschwülsten im allgemeinen leugnen zu wollen, zweifelt er nur daran, dass alles Fett, welches man bisher in Geschwülsten, abgesehen von den Lipomen, gefunden hat, durch Degeneration entstanden ist. Er ist dazu um so mehr berechtigt, als auch sonst die Lehre von der fettigen Degeneration in der Pathologie einige Einschränkung erfahren hat. Früher nahm man z. B. an, dass Fett in den Organen bezw. Geweben, wo es normaler Weise bisher nicht gefunden wurde, durch Degeneration entstanden sei. Normaler Weise Fett enthaltende Organe kannte man aber

nur wenige, wie Leber, Nebenniere, Unterhautzellgewebe u. s. w. Dagegen zeigte Hansemann, dass analog den Zuständen bei Tiernieren, beim Menschen diffuse fettige Infiltrationen in den Nierenepithelien vorkommen, die Hansemann entschieden für physiologisch ansieht. „Das Fett war feinkörnig. Alle Kerne waren schön färbbar. Im Harn fand sich kein Albumen oder morphologische Bestandteile.“ Dies konnte Hansemann in einer Reihe von Fällen konstatieren. Ebenso auffallend war der Befund, den Aschoff (L. Aschoff: Ueber Fettgehalt fötaler Gewebe, Verhandlungen deutscher Naturforscher und Aerzte, Braunschweig 1897 S. 17) an Neugeborenen machte. Schon früher hatte Hansemann feinkörniges Fett im Epithel der Leber, der Niere und der Herzmuskulatur konstatiert. Ausserdem war Fettbildung in den runden Gewebszellen der Paukenhöhlenschleimhaut, in den gelapptkernigen Leucocyten, in den Schleimhäuten und innerhalb der Blutgefässe bekannt. Aschoff fand dann in dem basalen Epithel der Haut und den Bindegewebszellen der Haut und den grossen Drüsen, in den Epithelien des Darmes, in dem Bindegewebsgerüst der Zotten, in der platten Muskulatur des Darmes und der Gefässe feinkörniges Fett. Während diese Befunde wechselten, war einer konstant: fast sämtliche gelapptkernige Leucocyten enthielten vereinzelte oder auch zahlreichere Fetttröpfchen. Die rundkernigen waren frei davon. Diese Fettkörnchenbildung ist nach ihm physiologisch.

Die sogenannten Verfettungen der Gliazellen, Ependym — und Gauglienzellen im Gehirn sind bei sonst normalen Neugeborenen konstant. Auch diese Verfettung hält Ritter bei der geringen Stärke und gleichmässigen Verteilung der „Verfettung“ und bei dem Vorhandensein eines Kernes in jeder Zelle nicht für Entartung.

Interessant war ferner eine Entdeckung Weutschers, der in der Epidermis geschädigter Thiersch'scher Läppchen zwischen dem 4. und 8. Tage post transplantationem eine massenhafte Ansammlung feinster Fetttröpfchen fand, die innerhalb der nächsten Woche spurlos verschwand, wenn die Reorganisation keine Störung erlitt.

Nach diesen wenigen Angaben aus der Litteratur ist das Vorkommen von Fett normaler Weise unter Umständen, die noch nicht ganz aufgeklärt sind, (während der Verdauung?) fast in allen Organen unseres Körpers möglich, ohne dass ein Zerfall der Zellen eintritt. Wenn man die Richtigkeit dieser Angaben anerkennen muss, so ist mancher Fettgehalt in Organen, aus dem Gebiete der Degeneration, in das man ihn früher einreihte, zu streichen und in das der Infiltration zu verweisen. Aehnliche Beobachtungen konnten für Geschwülste nicht so zahlreich gemacht werden, besonders da hier die Unterscheidung zwischen fettiger Degeneration und Infiltration nicht ganz leicht sein wird, besonders wenn es sich nur um kleine Verfettungen und eventuell nur an wenigen Stellen handelt.

Schon die einfache Betrachtung, dass gerade in den gefässreichsten und ein so expansives Wachstum zeigenden Tumoren so rasch und frühzeitig ein innerer Zerfall in Gestalt der fettigen Degeneration eintreten solle, ist geeignet uns stutzig zu machen. Aber auch der mikroskopische Befund schliesst in dem Ritter'schen Falle wenigstens einen degenerativen Vorgang aus. „Nirgends ist“ sagt Ritter, „der geringste Zerfall der Zellen zu beobachten. Die Contouren des Protoplasmas sind im Gegenteil ausserordentlich scharf. Nirgends ist der Zusammenhang der Zellen untereinander oder mit der Basis gelockert oder verschwunden. Ueberall ist ein deutlicher, leicht mit Kernfarben färbbarer Kern vorhanden“. Auch die diffuse Verbreitung von Fett spricht gegen Degeneration. In dem erwähnten Falle ist keine Zelle von Fett frei, also müsste die ganze Geschwulst im Untergange begriffen sein; dagegen spricht wiederum das stetige Wachstum der Geschwulst. Es bleibt demnach nur die Annahme einer Fettinfiltration übrig. Für die Herkunft des Fettes nimmt Ritter drei Möglichkeiten an:

1) Das Fett ist infiltriert aus dem zerstörten normalen Gewebe,
2) Aus den Bluträumen,
3) Aus den Capillaren.

Als die wahrscheinlichste nimmt er die dritte Möglichkeit an. Ausserdem giebt er noch eine Erklärung nämlich die der Sekretion: „Nährsubstanz wird von den grossen Zellen den Capillaren entnommen, in ihrem Protoplasma in Fett umgewandelt und den Bluträumen als solches zugeführt.

Interessant sind die Folgerungen, die Ritter aus dem Nachweise der Fettinfiltration zieht. Wir wollen ihn selbst hören: „Ich glaube gezeigt zu haben“, sagt Ritter am Schlusse seiner Abhandlung, „dass das Blut und die Geschwulstzellen an sich gesund waren und funktionierten. Beobachtungen von funktionierenden Geschwulstzellen sind bisher noch nicht häufig. Ueber einen sehr interessanten Fall hat Herr Geheimrat Heller auf der Naturforscherversammlung 1895 berichtet, wo er eine gallesecernierende Lungenmetastase eines primären Leberadenoms fand. In unserm Fall war es Fett und Glykogen, das als Beweis der Funktion galt. Mit solchen Beobachtungen ist aber die Lehre von den sogenannten indifferenten Zellen unvereinbar, bei der man die Geschwulst an sich als das Bösartige, Pathologische ansah. Früher hielt man auch die Granulationen, die sich bei den verschiedensten Entzündungsursachen bilden, für das Krankhafte. Jetzt zweifelt man nicht mehr daran, dass diese Bildung von Granulationen nichts anderes ist als eine Reaktion unseres Körpers gegen die eingedrungene Schädlichkeit, bestehend in einer Wucherung gesunden, normalen Gewebes. Sollte etwas Ähnliches bei den Geschwülsten, den Sarkomen speziell der Fall sein? Betrachten wir unter diesem Gesichtspunkte unsere Geschwulst, so wären die Geschwulstzellen nicht das Pathologische an sich. Das Pathologische läge nur darin, dass das Gefässgewebe vorherrschend geworden ist und schliesslich alles andere Gewebe zum Schwund gebracht hat, was zur Unterdrückung der Schädlichkeit weniger geeignet war. Allerdings müsste dann aber auch Blut-Perithelialgewebe ein Analogon im Normalen haben. Das ist aber, wie ich glaube, der Fall.

Die Prognose unserer Geschwülste hängt wie bei allen Tumoren von folgenden Ursachen ab:

1) Raschheit des Wachstums,

2) Metastasierungsfähigkeit,

3) Neigung zu lokaler Rezidivbildung.

Was den ersten Punkt anlangt, so hängt die Raschheit des Wachstums von dem Reichtum an Gefässen ab. Die Knochentumoren zeigen aus diesem Grunde ein verhältnismässig rasches Wachstum.

Die Fähigkeit, Metastasen zu bilden, ist im allgemeinen gering, ein Umstand, der die Endotheliome besonders von den bösartigen Geschwülsten unterscheidet. Doch wird auch von Fällen berichtet, die was Bösartigkeit angeht, den bösartigsten Carcinomen nichts nachgaben. So beschreibt Förster einen Fall, in dem die Geschwulst, von der Highmorshöhle ausgehend, nach der Nase und weiterhin in die Keilbeinhöhle und nach Perforation ihrer Decke bis zum Vorderhirn des linken Seitenventrikels vordrang; zerstreute, kleine Knötchen fanden sich im Atlas auf der Pleura und und in der Lunge". Einen eigentümlichen Fall von Metastasenbildung bei Endotheliom beschreibt Marckwald in Virchows Archiv 141. In diesem Falle waren die gesamten Knochen des Skelets von Metastasen durchsetzt, während der übrige Körper verschont blieb. Aehnlich ist auch der schon erwähnte Sternberg'sche Fall.

Die Neigung zu lokaler Rezidivbildung ist im ganzen gross. Doch giebt es in der Litteratur auch zahlreiche Fälle, die nach der operativen Entfernung der Geschwulst recidivfrei blieben. Also auch in bezug auf die Prognose bieten unsere Tumoren ein von anderen Geschwulstarten abweichendes Verhalten und schwanken zwischen ganz gutartigen Geschwülsten bis zur bösartigsten Form. Auch dieser Umstand war geeignet, die Anschauungen der Autoren zu verwirren und das Bild der Endotheliome zu verwischen.

In unserem eigenen Falle handelt es sich um einen Tumor des Unterkiefers, der in der Professor Rosenberg-

'schen Klinik in Würzburg bei einer 27 jährigen Frau beobachtet wurde.

Der in das pathologische Institut eingesandte resezierte Unterkiefer zeigte etwa der Mitte des horizontalen Astes entsprechend eine starke Auftreibung — im Bereiche der Auftreibung war der Kiefer frakturiert. Es wölbte sich ein Tumor unter der Haut bez. Schleimhaut vor. Das submuköse Gewebe war stark verdickt, stellenweise förmlich schwielig. Ein Durchschnitt durch die tumorartige Aufschwellung zeigte weitgehenden Zerfall zu einer fettigen hämorrhagischen Masse. In der Umgebung der Zerfallshöhle fand man ein weisslich gelbes fettig erscheinendes Parenchym, welches das Nachbargewebe infiltrierte. Die mikroskopische Untersuchung wurde an Präparaten vorgenommen, die in Formol fixiert, in Alkohol gehärtet und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt waren.

Die mikroskopische Untersuchung liess folgende Verhältnisse feststellen:

In der Umgebung des Tumors fanden sich überaus zahlreiche Blutungen. Im Bereiche der Blutung treten häufig kleine Rundzellen von lymphocytenartigen Habitus hervor. Vielfach findet man an der Stelle früherer Blutungen Haufen von Zellen, die mit Hämosiderin beladen sind. Da aber Blutungen in die Muskulatur hinein erfolgt sind, sieht man häufig Wucherungen der Muskelkörperchen.

Auch das Geschwulstgewebe selbst ist von Blutungen überreichlich durchsetzt. An Gefässen ist der Tumor sehr reich; die Gefässe sind auch häufig erweitert. An vielen Stellen ist ausser Gefässen und überaus geringem die Gefässe begleitendem fibrillärem Bindegewebe nichts von Stroma in der Geschwulst zu sehen. Die Gefässe bilden mit dem etwa vorhandenen, zugehörigen Bindegewebe im Grossen und Ganzen ein netzförmiges Gerüst in der Geschwulst, welches meist enge, rundliche oder längliche Maschen bildet, in welchen als solide Ausfüllungsmasse die Geschwulstzellen liegen. Diese sind grössere und kleine epithelartige Zellen von teils cylindrischer, kubischer teils

polygonaler Gestalt, Zellen, welche kleinere und grössere bläschenförmige, rundliche oder ovale Kerne besitzen; vielfach findet man Schrumpfung der Kerne in mannigfachster Form. Das Protoplasma der Zellen ist in den fixierten und gehärteten Präparaten völlig durchsichtig, und man sieht eigentlich nur die Zellmembran und den in der Zelle liegenden Kern. Bei der frischen Untersuchung hatten die Geschwulstzellen eine reichliche Fettinfiltration des Protoplasmas dargeboten. Dieses Verhalten erinnert ausserordentlich an die fetthaltigen Zellen der Nebennierenrinde bez. an die Parenchymzellen der Nebennierentumoren. Mit den letzteren hatte unser Tumor auch in der Struktur sehr viel gemeinsam: Die fetthaltigen Parenchymzellen waren zu rundlichen Haufen und zu länglichen Strängen geordnet; zwischen den Haufen und Strängen der Parenchymzellen verliefen die kapillären Gefässe — Verhältnisse, wie man sie bekanntlich bei Nebennierentumoren in der Regel findet, und wie sie an die Zona glomerulosa und fasciculata der normalen Nebennierenrinde erinnern. Auch darin bestand eine weitgehende Aehnlichkeit, dass die Geschwulstzellen überaus häufig der Kapillarwand direkt aufsassen, wobei die Achsen der aufsitzenden Zellen senkrecht auf den Achsen der Gefässe standen. Ferner wurde der Vergleich mit dem Baue der Nebennierentumoren noch dadurch weiter herausgefordert, dass in unserer Geschwulst durch Zerfall innerhalb der Parenchymkörper in den Zellhaufen und Strängen da und dort wenn auch nicht häufig scheinbare Lumina entstanden.

Während unsere Geschwulst an den meisten Stellen so gebaut war, wie bisher beschrieben, waren an einzelnen Stellen mehr diffuse Zellwucherungen, und in diesen diffusen Wucherungen war nicht nur die Form der Zellen sicher variabel, sondern es hatten auch die Kerne die verschiedenste Ausdehnung und es fanden sich förmliche Riesenkerne. Auch mehrkernige Zellen kamen vor. Es soll aber bemerkt werden, dass derartige atypische Wucherungen auch in bösartigen Nebennierengeschwülsten beobachtet werden. Welcher Natur unser Tumor ist, lässt sich bei der vor-

geschrittenen Entwicklung desselben nicht mit Sicherheit beurteilen. Die deutlichen Beziehungen der Geschwulstzellen zu der Aussenseite von Endothel bekleideten Kapillaren würden vielleicht manchen veranlassen, die Geschwulst den endothelialen bez. perithelialen Tumoren zuzurechnen. Mit den typischen Peritheliomen bestand allerdings keine grössere Aehnlichkeit. Immerhin sprachen die Beziehungen der Geschwulstzellen zu den Gefässen, wenn man die ganze Struktur der Geschwulst und die stellenweise auftretende regellose Wucherung in Betracht zieht, dafür, dass man es mit einer Neubildung aus der Bindesubstanz-Reihe, also in diesem Falle mit einer sarkomartigen Wucherung zu tun hat.

Das Hauptinteresse unseres Falles bestand aber darin, dass wir im Unterkiefer eine primäre Geschwulst beobachteten, die durchaus den Nebennierentumoren ähnlich war. Das Bild unseres Kiefertumors, und das eines malignen Nebennierentumors ist so sehr ähnlich, dass, wenn einem Pathologen ohne weitere Angabe ein Präparat unseres Tumors vorgelegt würde, er zunächst wegen des morphologischen Verhaltens der Zellen, wegen ihrer starken Fettinfiltration und wegen der allgemeinen Struktur der Geschwulst auf einen Nebennierentumor schliessen würde.

Diese Aehnlichkeit mit den Nebennierentumoren einerseits anderseits die Seltenheit fetthaltiger Knochentumoren, die, nebenbei bemerkt, von den meisten Autoren in die Gruppe der Endotheliome gerechnet werden, mögen die Veröffentlichung des Falles rechtfertigen.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Geheimrat Prof. Dr. v. Rindfleisch für die freundliche Uebernahme des Referats meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ebenso nehme ich an dieser Stelle Veranlassung Herrn Prof. Dr. Borst für die Ueberweisung der Arbeit und freundliche Unterstützung bei derselben herzlichst zu danken.

Lebenslauf.

Ich Joseph Minkel, preussischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 16. Oktober 1880 zu Mayen als Sohn des Kaufmannes Bernhard Minkel in Mayen. Nach Besuch der Volksschule meiner Heimatstadt, der dortigen höheren Stadtschule, des Progymnasiums zu Andernach und des Gymnasiums zu Siegburg erwarb ich mir Ostern 1899 das Reifezeugnis in Siegburg und bezog 1899 die Universität Würzburg. Hier verblieb ich die ersten 4 Semester meiner Studienzeit und bestand am Schlusse des IV. Semesters das Physikum mit Note II. Von Ostern 1901 bis Oktober desselben Jahres diente ich als Freiwilliger in Bonn und ging dann nach Berlin, wo ich die beiden nächsten Semester verbrachte. Im Herbst 1902 kehrte ich wieder nach Würzburg zurück. Hier blieb ich bis zur Beendigung der ärztlichen Staatsprüfung. Letztere wurde am 22. Januar 1904 in Würzburg mit Note II. beendet.

Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. Borst in Würzburg verfasst.

Joseph Minkel,
geprüfter Kandidat der Medizin.

